

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°.....

124

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Adolphe BROQUIN

Né le 20 Septembre 1907, à VENDES (Cantal)

**LES ACCIDENTS CUTANÉO-MUQUEUX
DU BARBITURISME ET EN PARTICULIER, CEUX DU VÉRONAL
DU RUTONAL, ET DU GARDÉNAL OU LUMINAL**

Président de thèse : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC
ÉDITEUR
26. Rue Monsieur-le-Prince, 26

1933

LES ACCIDENTS CUTANÉO-MUQUEUX

DU BARBITURISME ET EN PARTICULIER, CEUX DU VÉRONAL

DU RUTONAL, ET DU GARDÉNAL OU LUMINAL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549908_0045

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PRÉSENTÉE PAR

Adolphe BROQUIN

Né le 20 Septembre 1907, à VENDES (Cantal)

LES ACCIDENTS CUTANÉO-MUQUEUX DU BARBITURISME ET EN PARTICULIER, CEUX DU VÉRONAL DU RUTONAL, ET DU GARDÉNAL OU LUMINAL

Président de thèse : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26. Rue Monsieur-le-Prince, 26

1933

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale
 Pathologie et Thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie et thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Clinique de la Tuberculose

Professeur sans chaire

ROUVIERE.
 GREGOIRE.
 BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 LEMIERRE.
 BRUMPT.
 BAUDOIN.
 CLERC.
 LENORMANT.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 LÖEPER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-
 LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 Maur. VILLARET.
 CARNOT.
 BEZANÇON.
 ACHARD.
 Marcel LABBE.
 LEREBOULLET.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 TEISSIER.
 DELBET.
 CUNEO.
 LEJARS.
 GOSSET.
 TERRIEN.
 LEGUEU.
 COUVELAIRE.
 BRINDEAU.
 JEANNIN.
 J.-L. FAURE.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 Léon BERNARD.
 SERGENT.
 MAUCLAIRE.
 MULON.

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUANINE.

trie.

AUBERTIN ... Pathologie médicale.
 BENARD Henri. Pathologie médicale.
 BROCC ... Pathologie chirurgicale.
 BROCC ... Neurologie et Psychia-
 BRULE ... Pathologie médicale.
 BUSQUET ... Pharmacologie.
 CADENAT ... Pathologie chirurgicale.

MM.

CATHALA ... Pathologie médicale.
 CHABROL ... Pathologie médicale.
 CHAILLEY-
 BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 DOGNON ... Physique.
 DONZELOT ... Pathologie médicale.



MM.	
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELIER	Pathologie chirurgicale.
De GAUDART	
d'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON ...	Chimie biologique.
LABBE Henri..	Hygiène .
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MILLOT	Histologie.

MM.	
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHTER Fils ..	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphillographie.
VALLERY-	
RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-	
LEMAIRE.	Parasitologie.
RETTERER ...	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.

MM.	
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT ...	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ..	Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL ..	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ..	Clinique chirurgicale.
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans	
chaire	
FREY	
CHAILLEY-BERT, Agrégé	
LEDoux-LEBARD	
WEIL-HALLE	

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.

Stomatologie.

Education physique.

Radiologie clinique.

Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA GRAND'MÈRE

Faible témoignage de ma profonde
reconnaissance.

A MES AMIS

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

qui nous fit le grand honneur de
présider cette thèse.

AU DOCTEUR R. COHEN

Chef de Clinique à l'Hôpital Saint-Louis

Chef de clinique à l'Hôpital Saint-Louis, qui nous inspira le sujet de cette thèse. Pour le remercier de l'affectueuse sollicitude dont il nous a toujours entouré.

AU DOCTEUR G. MAILLARD
Médecin de l'Hospice de Bicêtre

Médecin de l'Hospice de Bicêtre, en
remerciement des conseils qu'il a bien
voulu nous donner dans l'étude de ce
sujet.

AU DOCTEUR G. PATURET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Chirurgien des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

En témoignage d'amicale gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

CLERMONT-FERRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAIGNE

MONSIEUR LE DOCTEUR MERLE

MONSIEUR LE DOCTEUR DIONIS DU SEJOUR

MONSIEUR LE DOCTEUR BUREAU

MONSIEUR LE DOCTEUR DECHAMBRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LUTON

PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOIN

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

MONSIEUR LE DOCTEUR LORTAT-JACOB

(in mémoriam).

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TESSIER *(in mémoriam).*

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE

INTRODUCTION

Dans cette étude, nous envisagerons surtout les accidents cutanés et muqueux au cours de la thérapeutique et des intoxications chroniques barbituriques. Nous laisserons de côté les accidents aigus et subaigus qui ont déjà fait l'objet de différentes études au cours de ces dix dernières années, et qui, en particulier, ont donné lieu à la belle étude d'ensemble qu'en fit A. Tardieu, dans sa thèse de 1924.

Après l'historique de la question, nous étudierons d'abord les causes et la pathogénie de ces phénomènes, puis après une étude clinique d'ensemble, nous passerons en revue les éléments du diagnostic, du pronostic, et du traitement qui nous permettront de dégager les principales conclusions de cette étude.

Qu'il nous soit permis, d'adresser ici, au Docteur Maillard, l'expression de notre profonde reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a témoignée, et de le remercier des conseils qu'il a bien voulu nous donner pour l'étude de ce sujet.

HISTORIQUE

Peu après la préparation de la diéthylmalonylurée par Merck, de Darmstadt, en 1903, selon les indications d'Emile Fischer et von Mering, on ne tarda pas à s'apercevoir des intoxications aiguës qu'elle occasionnait. Certaines d'elles s'accompagnèrent d'éruptions cutanées et muqueuses. La première éruption publiée au cours de ces accidents est celle de Hold qui, en 1904, relata une éruption pemphigoïde des articulations digitales à la suite d'une ingestion de 9 gr. de véronal. Successivement, en 1907, Bulkley, House, Zengerly, Wooley et Zeisler en publièrent quelques observations. En 1910, Klaussner, de Prague, décrit son auto-observation de véronalisme; Pernet, en 1913, en cite deux cas.

Il en fut de même pour le phényléthylmalonylurée dès sa découverte, en 1912, par Hørlein. Farwell, en 1913; Fuchs, en 1914, signalèrent les premiers cas d'intoxications. Successivement Rosenberger en 1919, Stein en 1920, Chaviny et Rullman en 1921, Phillips en 1922, Hermann en 1923, l'incriminèrent d'empoisonnements aigus. Depuis, de nombreuses observations et diverses études ont été publiées à mesure que s'étendait

son domaine thérapeutique. En 1920, G. Maillard fait sa première communication sur le traitement systématique de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée. En 1922, Divry, de Liège, étudie l'étiologie et les formes cliniques des éruptions dues au luminal (ou gardénal français). Marchand, en 1923, décrit divers types d'érythèmes; Hermann également. Cornil et Legris signalèrent des toxidermies scarlatiniformes après faibles doses. A. Tardieu dans sa thèse de 1924 fait une étude d'ensemble du barbiturisme aigu. G. Maillard note, en 1925, à mesure qu'il étendait cette thérapeutique nouvelle (gardénal) « pour arriver rapidement à la suppression de l'ancien traitement classique par les bromures », d'assez nombreux cas d'éruptions et signale que le rutonal (phénylméthylmalonylurée) semblait déterminer plus fréquemment ces éruptions que le gardénal (phényléthylmalonylurée).

La même année Parkes Weber, à l'étranger, publie un cas d'éruption morbiliforme s'accompagnant d'ictère au cours de la chorée chez un enfant, et étudie particulièrement ces éruptions. Parallèlement à ces publications, Caussade, Tardieu, Lacapère et Lejars insistent sur le diagnostic différentiel de ces éruptions. Pasteur-Valéry-Radot, Lortat-Jacob et Blamoutier, d'une part, Millian, d'autre part, émettent diverses hypothèses sur la pathogénie de ces éruptions. L'année suivante (1926) A. Leroy étudie les formes subaiguës du gardénalisme. Hamilton et Roth à l'étranger signalent des troubles oculaires de

l'éruption et en particulier la conjonctivite. Jackson, en 1927, publie six cas d'éruptions diverses de malades traités uniquement au gardénal. Milian et Lenormand (1927), Dereux, de Lille (1928), notent successivement deux cas d'éruptions au neuvième jour. Trémolière consacre une leçon clinique au barbiturisme et avec A. Tardieu émettent la théorie du déséquilibre vagosympathique (1928). La même année, W. C. Menninger distingue, du point de vue pathogénique, les éruptions précoces des éruptions tardives. En 1929, Rodriguez Arias et Garcia Gonzalo, Chavany et Vanier publient plusieurs cas dont deux mortels. L'année suivante (1930) Vanier revise la question des érythèmes.

Peterman (1931) signale une éruption simulant une bromide.

L'an dernier Villaret, Bith et Desoille publient les premières observations d'ulcérations cutanées au déclin du coma.

Gougerot, Cohen et Delay notent encore un cas d'érythème avec choc anaphylactique. Enfin, dans leur travail de février (Monde Médical, 1933), G. Maillard, Fierher et Mlle Lévy ont fait un tableau complet de l'intoxication barbiturique.

ETIOLOGIE

Assez souvent, on se trouve en présence d'un individu en plein coma qui a pris pour se suicider une dose massive de véronal ou de gardénal. Quelquefois, il s'agit d'un sujet qui, présentant les tares psychiques des toxicomanes s'est adressé aux barbituriques, plus faciles à se procurer que les dérivés de la morphine. Ces toxicomanes, demandent aux barbituriques non seulement le sommeil et l'oubli, mais aussi une excitation et une ivresse agréable, et il peut leur arriver d'absorber des doses massives sous l'impulsion de l'anxiété. Hans Lochr et Le Guillant, voient dans ces phénomènes pathologiques l'origine d'une nouvelle toxicomanie, et, s'élèvent vivement, contre l'opinion de Tardieu qui attribue ces accidents à l'empoisonnement suicide. Dans ces cas d'intoxications massives, les accidents cutanés se développent au décours du coma, alors que le pronostic serait devenu favorable. (Tardieu).

Plus fréquemment il s'agit d'un malade en cours de traitement, et ici, les érythèmes barbituriques atteignent leur maximum de fréquence. Ils apparaissent avec une prédilection marquée chez la femme ; sur 27 observations Maillard trouve dix-neuf femmes. Dans son

service à Bicêtre, sur vingt-deux observations différentes nous avons trouvé seize femmes. Ces chiffres sont encore bien au-dessous de la réalité, car ils sont fournis par un service de consultations où viennent surtout des hommes adultes. D'autre part les quatre cas d'ulcérations cutanées au cours de coma barbiturique publiés par Villaret, étaient des femmes. Les accidents cutanés barbituriques atteignent leur maximum de fréquence vers l'âge de trente ans et sont rares après cinquante ans (Maillard).

Trémolière et Tardieu (1927), font jouer un rôle étiologique à l'insuffisance hépatique. Vanier (1930) à l'insuffisance rénale. Pour Maillard (1933) ces déficiences ont plus d'importance pour le déterminisme des signes généraux d'intolérance aux barbituriques, que pour l'éruption. L'insuffisance hépato-rénale, joue probablement un rôle dans les myalgies barbituriques qui apparaissent tardivement chez des gens âgés après de fortes doses médicamenteuses. Elles apparaissent après six semaines en général, récidivent fréquemment et peuvent s'accompagner d'asthénie, de somnolence et d'anorexie. Contrairement aux myalgies barbituriques les accidents cutanéomuqueux au cours du traitement de l'épilepsie apparaissent du huitième au dixième jour, rarement plus tard. Vanier cite un cas où l'éruption apparut au quatre-vingt-sixième jour. Maillard a vu une éruption apparaître après cinq ans de traitement ininterrompu. Nous citerons également plus loin une observation où l'éruption ne se montra qu'au bout de sept mois.

Steinitz déclare, que seules les faibles doses au-dessous de deux grammes se rencontrent dans les observations rapportées. Pour Tardieu l'importance de la dose ingérée joue un certain rôle dans le déterminisme de ces accidents. En réalité ils ne paraissent nullement en rapport avec la dose, quant à la date de leurs apparitions ou leur intensité. Cornil et Legris citent des cas avec 0 gr. 05 de gardénal, Maillard avec 0,10 et 0,06 chez un enfant de vingt-cinq mois. Par contre il n'est pas rare de trouver des doses dépassant 3 grammes. Hold a rapporté un cas où l'éruption fut causée par l'absorption de 9 grammes de véronal.

ETUDE CLINIQUE

Après une incubation de neuf jours environ (Milian) les accidents cutanés barbituriques débutent généralement après une courte phase d'invasion rappelant en tous points celle d'une fièvre éruptive. La céphalée, les frissons, les douleurs lombaires, la courbature, une température discrète (38°) ouvrent la marche. Le tableau peut se compléter d'une toux légère, d'envie fréquente d'uriner, de troubles digestifs, généralement tardifs. (Maillard). Peu de temps après (24 à 48 heures) l'exanthème apparaît. Il débute en général aux poignets et aux avant-bras (Maillard), n'existe pas aux plis de flexion (Vanier), débute rarement par la face. En trois jours l'éruption se généralise à la face et au corps revêtant habituellement le type rubéoliforme ou le type scarlatiniforme. Dans le premier type, l'aspect général est celui du rougeoleux classique, auquel s'associe certains éléments polymorphes. Dans la période d'invasion on relève quelquefois une stomatite érythémato-pultacée ; par contre le signe de Koplick (de New-York) n'a jamais été retrouvé. La conjonctivite a surtout été signalée par les auteurs étrangers (Hamilton, Roth). En

dehors des papules roses, douces, veloutées avec intervalle de peau saine, on note fréquemment, surtout aux membres inférieurs, des placards hémorragiques, papuleux, vésiculeux, rappelant le strophulus. Quelquefois, après l'éruption persistent des marbrures cutanées (Maillard). Une adénopathie discrète peut accompagner ces éruptions (Tardieu). Cet érythème est éphémère ; il pâlit rapidement en 4 ou 5 jours ne s'accompagnant pas de desquamation.

Non moins fréquemment nous avons rencontré le type scarlatiniforme. L'angine classique apparaît rarement, ainsi que la langue framboisée. Tardieu et Carteau signalent un piqueté rouge hémorragique du voile du palais : Maillard une langue saburrale. L'éruption se fait sous forme de placards rouges vineux sans intervalles de peau saine, disparaissant à la pression, respectant la face, ecchymotiques aux plis de flexion. L'éruption se complète parfois d'un pointillé plus rouge donnant au doigt une sensation de granité. La desquamation est abondante « en doigt de gant, en lamelles collodionnées, rompues au centre et formant collerettes » (Maillard).

Ces éruptions barbituriques s'accompagnent souvent de prurit avec lésions de grattage, d'œdème dermique ou hypodermique (érythème scarlatiniforme infiltré de Chavany et Vanier).

La durée de ces éruptions est d'environ une douzaine de jours, se prolongeant parfois par de nouvelles poussées successives. Les récidives sont exceptionnelles et

semblent dues à une reprise trop précoce du traitement gardénalique. Maillard préconise d'attendre 15 à 20 jours avant de recommencer les doses initiales. Ces récurrences apparaissent parfois à la suite d'une substitution thérapeutique d'un dérivé barbiturique par un autre. (Voir observation).

FORMES CLINIQUES

A côté de ces deux formes constituant la majeure partie des accidents cutanés barbituriques, se trouvent des érythèmes polymorphes que l'on rencontre beaucoup moins fréquemment. Nous ne ferons que citer ces principales formes cliniques :

1. Formes selon le siège :

Prépuce (Zeisler), scrotum (Klaussner).

2. Formes selon l'aspect :

Erythémato squameuse, simulant le pytiriasis rose de Gibert (Jackson).

Erysipélateuse, rare, mais d'une gravité toute particulière, avec signes généraux intenses.

Urticarienne.

Rubéolique (Decreux).

Pemphigoïde (Hold).

Ulcéreuse (Villaret).

3. Formes associées :

Divry signale quelques cas avec acrocyanose aux

maines, poignets et dos du pied, parfois hypertrophie avec tension douloureuse analogue à l'asphyxie du premier stade de la maladie de Raynaud. Ces phénomènes ne dépassent pas les extrémités distales des membres.

Peut-être cet acrosyndrome toxique joue un rôle dans la pathogénie de ces accidents.

Cornil et Legris citent un cas d'alopécie en plaques. L'éruption peut encore revêtir l'aspect rubéoliforme dans la moitié supérieure du corps, et scarlatiniforme dans la moitié inférieure. Si le traitement est associé on peut avoir une éruption acnéiforme (voir l'observation) ou tout autre érythrodermie évoluant parallèlement à celle occasionnée par le traitement barbiturique.

4. Formes selon l'évolution :

Forme ambulatoire (observation).

Forme fruste, sans signes généraux.

Forme fébrile, avec grosse température (39°5).

Forme retardée, dont nous citerons plusieurs observations.

Forme précoce (Pasteur-Valéry-Radot).

Forme chronique: Lespine (de Bruxelles) a présenté à la Société Belge de Dermatologie (8 mai 1924) une femme de 58 ans, subcomateuse présentant une infiltration érythémato-papuleuse aux mains, aux pieds, à l'angle de la mâchoire et à l'omoplate droite où, de plus, siégeait une croûte bru-

nâtre rappelant une syphilide tertiaire. La peau d'aspect sénile et prurigineuse s'accompagnait d'une desquamation ichtyosique. Cette dermatose disparut à la suppression de la drogue (véronal) que la malade prenait depuis trois ans.

DIAGNOSTIC

1. — En l'absence de commémoratif (le malade n'avoue pas toujours le traitement) le diagnostic se posera avec les différents érythèmes infectieux, sériques, ou médicamenteux. Dans ces deux derniers cas l'épreuve thérapeutique, véritable pierre de touche, fera le diagnostic.

2. — Au cours du coma la difficulté du diagnostic clinique doit faire recourir à l'examen du sang, ou des urines, toutes les fois que l'on soupçonne une intoxication massive récente, car ces comas barbituriques ne sont pas d'observation exceptionnelle. La recherche sera faite aussi vite que possible, selon la technique d'Ogier et Kohn-Abrest que l'on emploiera de préférence. « On déféquera le sang au sous-acétate de plomb ; éliminer l'excès de plomb par l'acide sulfurique dilué au 1/5, filtrer, épuiser à l'éther et évaporer ; reprendre par 15 cm³ d'eau bouillante ; concentrer à 2 cm³ si les quantités de dérivé barbiturique paraissent très faibles. Sur cette solution concentrée, pratiquer la réaction à l'azotate de mercure en solution étendue (2 %) qui donne un précipité blanc, abondant, noirissant plus ou moins selon la nature du dérivé barbiturique ».

Cette recherche effectuée dans l'urine donne des résultats moins satisfaisants.

Nous citerons encore les réactions de Frérichs au chlorure mercurique, la réaction cryoscopique de René Fabre, la méthode de cristallisation de Fischer et von Mering et enfin la méthode colorimétrique de Tagliarni (préconisée par le Codex) qui, utilisable au lit du malade, met en évidence la présence du véronal dans l'urine sous forme d'un précipité blanc laiteux, au contact du nitrate mercurieux.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

1. — Survenant en cours de traitement, ces éruptions ont un bon pronostic. Chavany cite cependant deux cas mortels. Il n'est pas nécessaire d'arrêter complètement le traitement. Maillard préconise de diminuer la dose du tiers ou de moitié, et d'instituer un traitement diététique classique; méthode logique, puisque l'on doit considérer à ces phénomènes une origine biotropique.

« Il ne faut jamais suspendre le traitement anti-épileptique si l'on ne veut pas s'exposer à une réapparition d'accident comitiaux. L'éruption guérie, on reprendra la dose initiale et on l'augmentera si c'est nécessaire. L'éruption d'un malade suivi n'est qu'un accident bénin et sans danger de récurrence en général ». (Mailard).

2. — Au cours du coma barbiturique. Dans le cas d'empoisonnement massif les accidents cutanés sont tardifs et font pronostiquer une évolution favorable. On mettra en œuvre la thérapeutique épurative des comas toxiques exogènes:

Lavage d'estomac avec une solution étendue de MNO_4K qui favorise les oxydations des dérivés barbituriques.

Saignée de 500 gr. suivie d'une transfusion si possible.

Cholagogues, diurétiques pour éviter que l'oligurie ne se prolonge et sondage de vessie en cas de rétention.

Pour prévenir les complications pulmonaires et la congestion hypostatique des bases, on mettra le sujet en position demi-assise. On pourra également lui faire une injection de caféine et de strychnine. Pour mémoire nous citerons la méthode d'Ortner (Vienne 1923) consistant en une ponction lombaire suivie d'injection rachidienne de liquide albumineux.

PATHOGENIE

Au cours de ces dernières années, diverses théories ont été émises pour expliquer ces accidents cutanés.

Théorie de l'insuffisance hépato-rénale

L'oligurie fréquente, la présence de sels et de pigments biliaires dans l'urine, l'ictère et l'urémie que l'on observe parfois seraient les principaux arguments en sa faveur. L'urémie jouerait un rôle dans la symptomatologie des comas carus.

Cette théorie est peut-être valable pour les troubles généraux d'intolérance aux barbituriques, mais elle ne l'est pas pour les éruptions où une dose minime suffit à la provoquer, même chez un nouveau-né (cas de Mailard, nourrisson de 25 mois).

Quoi qu'il en soit, les lésions hépathiques ou rénales constituent une contre-indication à l'emploi des barbituriques.

Théorie anaphylactique

Pasteur-Valéry-Radot voit dans ces érythèmes un choc anaphylactique. Il rapporte à l'appui de sa thèse un cas

où l'éruption apparut un quart d'heure après la prise médicamenteuse. Cela est exceptionnel : les érythèmes barbituriques ont généralement une période d'incubation plus longue. L'absence de récédive, la notion d'immunité s'opposent à cette théorie.

Pour W. Menninger, les éruptions précoces seraient bien dues à une réaction anaphylactique mais les éruptions tardives devraient être rattachées à une réaction toxique.

Lortat-Jacob, ramène toutes ces éruptions à des phénomènes toxiques.

Gougerot a *publié récemment un cas d'éruption* où la sensibilisation au gardénal fut prouvée. La cuti-réaction était négative, mais le gardénal, appliqué sur la peau décapée donna un choc hémoclasique, avec érythème et œdème local, chute de la tension et leucopénie globale. Joltrain aurait observé plusieurs cas de sensibilisation au gardénal avec cuti et intradermo-réactions positives accompagnées parfois de crises hémoclasiques classiques.

Théorie photosensibilisatrice

D'autres auteurs ont voulu voir dans la présence d'hématoporphyrine dans l'urine, l'élément photosensibilisateur de ces éruptions. Sous ces termes, il faut entendre l'accroissement du sujet à la sensibilité vis-à-vis des radiations lumineuses, conséquence de la formation ou

de l'introduction dans l'organisme de substances dites photosensibilisatrices, abaissant pour des irradiations solaires données, le seuil de l'érythème. Les corps barbituriques sont incontestablement photosensibilisateurs indirects, par la formation d'hématoporphyrine, substance éminemment photosensibilisatrice. Si cette théorie ne peut être acceptée entièrement, elle vient compléter la théorie du biotropisme à laquelle Jausion étend également les substances protéiques et certains agents physiques tels que les rayons X et les ultra-violets.

L'absence de relation entre l'érythème et l'intensité de la lumière est un puissant argument contre cette théorie. Ces éruptions cutanées apparaissent aussi bien en hiver qu'en été et ne sont pas plus intenses sur les régions découvertes que sur celles qui sont protégées de ces radiations.

Théorie vago-sympathique

Pour Trémolière et Tardieu le déséquilibre du système nerveux organo-végétatif caractérisé par l'hypertonie sympathique interviendrait dans les éruptions barbituriques comme dans les exanthèmes toxialimentaires ou infectieux. « L'état de déséquilibration organo-végétatif transitoire ou permanent est une condition indispensable à l'éclosion de ces accidents. L'on peut admettre schématiquement que chez les sujets hypersympathicotoniques le choc clinique engendre les accidents cutanés

biotropiques, soit directement, soit plus vraisemblablement par l'intermédiaire des phénomènes de photosensibilisation » (Tardieu).

Laignel-Lavastine contrairement à ces auteurs cite un cas où l'éruption apparut chez un vago-tonique.

Chavany et Maillard pensent qu'il s'agit plutôt d'un déséquilibre neuro-sympathique « global ».

Pour Tinel et Henrion, le déséquilibre organo-végétatif serait la cause des modifications leucocytaires observées au cours du traitement par le gardénal : leucopénie globale avec inversion de la formule, cosinophilie discrète et augmentation des formes en lyse des grands et moyens mononucléaires, tant dans le sang veineux que dans le sang capillaire. L'on observerait l'inverse dans le cas d'excitation avec hypertonie sympathique.

Théorie biotrope de Milian

Frappé par le fait de la fréquence de ces éruptions vers le neuvième jour, leurs signes prééruptifs infectieux, les signes généraux associés (température, troubles digestifs, adénopathies) l'immunité et l'absence de récurrence, malgré leur absence de contagion, Milian leur attribue une origine biotrope, analogue à celle des principales fièvres éruptives. On sait que cette séduisante théorie étayée sur de nombreux faits parfaitement

bien observés, soutient que tout médicament introduit dans l'organisme détruit tantôt les germes pathogènes (nécrotropisme), tantôt au contraire excite leur virulence (biotropisme) on peut encore réveiller la vitalité latente de germes saprophytes divers. Milian a remarqué que le lichen plan et le pityriasis rosé de Gibert pouvaient se développer après des injections arsénobenzoliques. Mais, le plus souvent se développent neuf jours après l'injection, des érythèmes scarlatiniformes ou rubéoliformes qui ne seraient que des rougeoles ou des scarlatines existant sous forme de microbisme latent (Verneuil) et dont l'éclosion est favorisée par la médication arsénicale. Milian fait une exception pour les formes vésiculeuses et bulleuses nettement toxiques.

Selon cette théorie les phénomènes biotropiques peuvent être consécutifs à l'action d'autres substances chimiques et en particulier à celle des corps de la série barbiturique.

Aussi, avec Maillard, nous nous rangerons à cette dernière théorie car le caractère primordial de ces éruptions est d'évoluer comme une véritable maladie infectieuse avec sa phase d'incubation, ses périodes prééruptives, son éruption, sa desquamation, ses signes infectieux, son immunité habituelle, et son absence de récurrence qui lui ont valu le nom d' « érythème barbiturique pseudo-infectieux » (Vanier).

OBSERVATIONS

Observation I

Type rubéoliforme (Maillard)

M. Bon... Laurent, entré dans le service, salle Broca, le 18 janvier 1929 pour crises comitiales avec arriération mentale. Mis à 0 gr. 40 de rutonal. Le neuvième jour du traitement un éxanthème apparaît précédé de céphalée frontale, malaise général, lassitude assez marquée et insomnie. L'éxanthème débute au devant du thorax, atteint ensuite les membres supérieurs et inférieurs et la face. Ces éléments éruptifs, séparés par des intervalles de peau saine, sont différents suivant les régions. Au devant du thorax ce sont des papules rosâtres ou rouges, arrondies, ovalaires, douces au toucher et de dimensions assez variables; les unes sont de la grosseur d'une lentille, d'autres forment de larges placards éruptifs. Tous ces éléments sont congestifs et s'effacent à la pression.

Sur les membres supérieurs, ce sont des macules plus colorées, tirant sur le rose-violet. Sur les membres inférieurs les macules sont peu nombreuses et hémorragiques par endroits. A la face, l'aspect est morbiliforme; les papules sont moins colorées, rose tendre et très

nombreuses; la lèvre supérieure œdématisée est saillante en avant. L'éruption est prurigineuse, surtout au niveau des membres et le malade se plaint d'arthralgies du côté droit. La température s'est maintenue autour de 37, 37,5 avec un pouls parallèle, bien frappé, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Lorsque nous constatons cette éruption, nous diminuons le rutonal de 0 gr. 40 à 0 gr. 20. La céphalée, la lassitude disparaissent, l'éruption s'estompe puis s'efface, en suivant la marche d'envahissement. Sept jours après le début de l'éruption on ne remarque plus rien au thorax ni à la face. Sur les membres on note quelques marbrures congestives cutanées.

L'éruption a duré du 16 au 22 janvier 1929, sans desquamation. Notons que notre malade a eu la rougeole à l'âge de 5 ans.

Observation II

Types Rubéoliformes (inédites)

Mme M..., 51 ans, consulte le 2 mai 1924, pour des crises continuelles depuis l'âge de 34 ans. Le bromure n'a montré aucune efficacité. On lui fait prendre 0 gr. 30 de gardénal. Le 13 mai apparaît une éruption maculopapuleuse généralisée à tout le corps qui disparaît entièrement en 48 heures, on diminue le gardénal de 10 cgr. Le 6 novembre, la malade se plaint de douleurs osseuses et articulaires accentuées par la fatigue. La face et le cou sont prurigineux, et le lendemain on peut

y apercevoir des macules rouge vif, disparaissant à la pression. Cette éruption morbiliforme disparaît en 15 jours. Les douleurs persistent malgré une purgation et le salicylate de méthyle. On continue le même traitement.

Observation III

Mme Mon..., 42 ans, crises comitiales depuis 19 ans, le bromure est sans résultat. Le 2 juin 1930, cette malade est mise au gardénal à la dose de 0 gr. 40; le 10 juin apparaissent des papules rouge vif non prurigineuses au cou et à la partie supérieure du thorax. Le 19 juin l'éruption a disparu au cou mais existe maintenant sur les bras et les épaules. Ces éléments disparaissent au bout de 48 heures pour réapparaître deux jours plus tard aux mains et aux avant-bras sous forme de papules saillantes rouge vif s'effaçant à la pression, disséminées, de la taille d'une lentille et prurigineuses par moment. Le 3 juillet le prurit disparaît mais l'éruption prend une teinte violacée. Le 9 juillet l'éruption a complètement disparu après avoir duré 57 jours.

Observation IV

Type Scarlatiniforme (Maillard)

Mlle Ju..., 28 ans, est traitée depuis le 14 mars 1924 pour crises comitiales avec déchéance intellectuelle, par

0 gr. 20, puis 0 gr. 15 de gardénal. Le vingtième jour survient une éruption. Après une phase d'incubation marquée par un abattement assez intense, de la nervosité, apparaissent de larges macules rouges et prurigineuses d'un diamètre d'une pièce de cinq francs, qui confluent bientôt vers le trentième jour et constituent de larges placards écarlates au niveau des membres, puis l'érythème apparaît au-devant du thorax, au cou et à la face. Sur un fond rouge, qui ne laisse aucun intervalle de peau saine, se détache un pointillé d'un rouge plus sombre, formé par de très petites papules donnant au doigt une sensation de granité. Sur le dos du pied on note de nombreuses vésicules minuscules. Aux jambes et aux cuisses existe, par plaques, de la cyanose. Aux plis du coude l'éruption a une tendance ecchymotique.

A la face l'éruption est peu nette. Accompagnant cet éxanthème on note des œdèmes : œdèmes marqués à la face dorsale du pied, aux parties inférieures des avant-bras, aux poignets, aux mains, aux doigts ; la face est bouffie ; l'œdème atteint les lèvres, les paupières ; les yeux sont complètement fermés, paupières collées. Cette éruption avec œdème, dermique et hypodermique, dur, élastique est prurigineuse, douloureuse par endroits. L'éxanthème est absent, la langue cependant est grosse et empâtée, d'où gêne de l'alimentation. La température oscille autour de 37,5, quelques nausées, pas de troubles digestifs, ni albuminurie, ni glycosurie.

Devant l'importance de l'éruption et des œdèmes on cesse le gardénal le 17 avril soit 6 jours après le début des accidents. 13 jours après la cessation du gardénal, la malade a deux crises comitiales. On constate à ce moment une disparition des œdèmes, non seulement de

la peau mais des muqueuses, une desquamation abondante et par larges lambeaux. Pas d'alopecie. Excellent état général.

Le traitement gardénalique est repris à 0 gr. 05 et 0 gr. 10 alterné et le 13 mai 1924, on constate non seulement un bon état général, mais encore une amélioration des troubles psychiques très remarquable ; la malade n'a plus eu de crises. Nous l'avons depuis perdu de vue.

Observation V

Types scarlatiniformes (inédites)

Mme L..., 48 ans, vient consulter le 3 novembre 1925 pour des crises comitiales qui auraient débuté à l'âge de 23 ans après une fausse couche. Cette malade aurait déjà pris pendant deux mois 0.30 de gardénal. Nous lui prescrivons 0,25 de rutonal et 23 jours après, la malade présente une éruption scarlatiniforme typique précédée de courbatures et d'une angine rouge douloureuse. Cette éruption s'accompagne de signes généraux intenses avec une température à 40. L'évolution se fait en 8 jours sans desquamation, ce qui est plutôt rare dans cette forme.

Observation VI

Mr H..., 27 ans, le 2 mai 1925, ce malade est mis au rutonal (0 gr. 40) pour crises convulsives remontant à

l'enfance. Le 9 mai ce malade se plaint de douleurs lombaires, de courbatures et de céphalée violente. Le 10, un érythème léger apparaît sur les poignets; le 11, l'éruption s'est généralisée sur tout le corps sous forme de larges placards d'aspect granité donnant la sensation à la main d'une peau de chagrin. Cette éruption s'accompagne de céphalée et de lassitude sans albuminurie. On diminue la dose de rutonal à 0,20. Le 22, l'éruption desquame sous forme de larges lambeaux et la courbature disparaît. Le malade est remis à 0,40. Six mois plus tard le malade se plaint d'arthralgies au niveau des genoux, dont le début coïnciderait avec l'augmentation de dose.

Observation VII

M. Bou..., ce malade entre dans le service le 18 février 1924, on lui prescrit 0 gr. 40 de gardénal; le 6 mai, sans prodromes il présente un érythème scarlatiniforme généralisé atteignant le tronc, l'abdomen et les membres, respectant la face. La gorge et les muqueuses étaient normales, la température est élevée (39°). L'érythème persiste malgré l'arrêt du traitement et s'éteint progressivement en donnant une desquamation furfuracée.

Observation VIII

Type retardé (Maillard)

Pag... Léon, âgé de 26 ans, entré dans le service, salle Broca, le 30 juillet 1923. Aux convulsions qu'il a pré-

sentées à l'âge de 18 mois ont succédé des crises comitiales typiques alternant bientôt avec des crises nettement pithiatiques. Nous avons constaté chez lui quelques signes d'hérédo-syphilis et au traitement anti-syphilitique de fond, nous avons ajouté le traitement gardénalique. Nous avons commencé le 14 janvier 1924 avec 0 gr. 20 de gardénal. Devant l'excellent résultat obtenu, nous avons fait des essais de diminution jusqu'à 0 gr. 10. Les crises réapparaissent et nous sommes obligés de remonter à 0 gr. 20, puis 0 gr. 30. Nous essayons même d'y adjoindre la médication par le tartrate borico-potassique.

C'est le 28 novembre 1928 qu'ont débuté les accidents éruptifs.

Nous avons d'abord remarqué des éléments psoriasiformes à la face postérieure des avant-bras, des coudes, à la face antéro-interne des jambes au niveau des genoux. En même temps le malade accusait une céphalée frontale, un malaise général, une lassitude, de l'insomnie. En 8 jours, par poussées successives les accidents éruptifs atteignent leur maximum.

On est alors en présence d'une érythrodermie typique. La rougeur inflammatoire de la peau, chaude au toucher, s'accompagne d'infiltration du derme; au niveau du coude on constate un œdème dur, élastique. La rougeur est très étendue, atteint les membres, le thorax, le cou, puis gagne le dos. La face est respectée. On note quelques éléments éruptifs particuliers en certaines régions. C'est ainsi que l'on observe aux membres supérieurs et inférieurs quelques papules, quelques petites vésicules, des pétéchiies à la face interne de la jambe et de rares plaques ecchymotiques. Il existe deux à cinq éléments

papuleux à la paupière supérieure avec œdème. On n'a pas constaté d'enanthème. Aux membres supérieurs existe un prurit violent, intenable. Il n'y a pas d'arthralgie ni de fièvre. Dans les urines, ni sucre, ni albumine. En quelques jours l'érythrodermie devient squameuse ; la desquamation diffère suivant les régions ; au-devant du thorax : desquamation très abondante, en larges squames, en collerettes ; au niveau de l'abdomen et du dos : desquamation plus fine furfuracée par endroits ; au niveau des membres : desquamation lamelleuse, foliacée. Au-dessous des squames la peau apparaît lisse, rosée, suintante au niveau des plis du coude. Le prurit explique les lésions de grattage au niveau des membres. Par place, quelques points de pyodermite.

Le docteur Louste, consulté le 8 décembre 1928, attribue nettement l'érythrodermie au gardénal et outre le traitement diététique, conseille la suppression du médicament.

Nous supprimons d'abord le tartrate borico-potassique sans amélioration de l'érythrodermie ; il existe une asthénie extrême et un malaise général très marqué.

Le 15 décembre 1928, nous diminuons le gardénal de 0 gr. 30 à 0 gr. 15 ; l'amélioration est tout de suite manifeste, l'état général s'améliore, le prurit diminue, l'érythrodermie s'estompe ; en plusieurs endroits on voit encore quelques placards maculeux et quelques papules. Le 8 janvier 1929, l'érythrodermie a complètement disparu, la durée de l'affection a été de cinq semaines environ.

Observation IX

Type ulcéreux (Villaret)

Mlle Suzanne B..., 16 ans, est amenée à l'hôpital le 13 février 1930 dans un état marqué de somnolence qui dure depuis quatre jours, à la suite d'absorption de deux grammes de gardénal. Cette jeune fille, débile mentale, avait fait déjà auparavant une tentative de suicide à l'aide du même toxique : elle était restée deux jours dans le coma, et avait, alors, paraît-il présenté déjà une légère escarre sacrée. Guérie elle a renouvelé sa tentative à l'aide d'une plus forte dose de gardénal.

A l'examen, lors de l'entrée, on constate, outre de la somnolence, de l'albuminurie et une température à 39°5, deux ulcérations qui, d'après les renseignements sont apparues depuis la tentative de suicide quatre jours auparavant. Il existe une escarre sacrée, de la largeur de la paume de la main, superficielle, n'intéressant que la peau et les tissus immédiatement sous-jacents; l'autre ulcération plus petite, siège à la face externe de la cuisse droite, en un point ne correspondant pas à une surface de pression.

Cet état s'améliore rapidement : la somnolence disparaît progressivement ; les escarres se cicatrisent en cinq à six jours. La malade quitte l'hôpital le 21 février. Aucun autre trouble cutané ou muqueux n'a été constaté.

Observation X

Forme récidivante (inédite)

Mlle Moit..., 17 ans, est entrée dans le service le 30 janvier 1923 pour des crises comitiales qu'elle présentait depuis un mois. Mise au gardénal (0 gr. 20) une amélioration ne tarda pas à se manifester, mais le 16 février apparut, d'abord à la face, puis rapidement sur le tronc une éruption maculeuse s'accompagnant de prurit, on diminua la dose de gardénal à 0 gr. 25. Le 3 avril, devant le caractère atypique des crises et l'inefficacité du gardénal on pensa à l'hystérie. Le gardénal fut supprimé mais la psychothérapie ne donna pas de meilleur résultat. Devant la réapparition plus fréquente des crises, le 6 avril, on remet la malade au gardénal en augmentant la dose initiale (0 gr. 40). 8 jours plus tard, le 14 avril, après une amélioration très nette depuis la reprise du gardénal, apparaît uniquement sur la face une éruption légèrement papuleuse, très prurigineuse, d'aspect rubéolique avec des intervalles de peau saine. L'éruption débuta sans angine et sans coryza. Elle ne s'accompagna pas de fièvre, fut moins étendue et moins prurigineuse que la première. Cette malade mourut subitement en janvier 1924, sans présenter de nouvelle éruption.

Observation XI

Forme associée (inédite)

Mlle Ric..., 26 ans. Cette malade présente des crises depuis l'âge de 10 ans. Traitée au bromure sans résultat, elle fut mise au gardénal en mai 1922 (0 gr. 20, dose initiale jusqu'à 1 gr., dose maxima). Le 19 décembre, la malade ne présente plus de crises ni de vertiges et accuse une augmentation de poids appréciable, mais elle vient consulter pour une éruption prurigineuse généralisée sur tout le corps. Cette éruption est constituée par de vastes placards rouges vineux sans intervalle de peau saine rappelant en tous points l'éruption de la scarlatine, mais pas d'angine, pas de température, peu de céphalée. Le 12 août 1924 on ajoute au traitement le sédobrol. La malade qui passait par des alternatives de crises et d'amélioration voit depuis l'association de ces deux médicaments se réduire les crises à une seule par mois au moment des règles, mais, le 29 août, apparaît une éruption acnéique attribuée au sédobrol. Le 4 janvier 1925 on arrête le sédobrol et la malade présente une crise le jour même. On reprend le sédobrol et le 10 février la malade se plaint de prurit au cou, sur la poitrine et sur les bras, l'acné persistait toujours, le sédobrol est remplacé par le rutonal (0 gr. 20) associé au gardénal (0 gr. 15).

Observation XII

Type pemphigoïde (Hold)

La première observation d'éruption barbiturique fut publiée par Hold en 1904, au sujet d'une malade qui avait été conduite à l'hôpital après avoir absorbé 9 gr. de véronal, dans le but de se suicider. Cette femme était dans un sommeil demi-comateux avec respiration stertoreuse. On lui fit un lavage d'estomac. Le lendemain, la femme présentait de la raideur de la nuque et le corps était figé en opisthotonos. Sur ce fond de contracture se greffaient parfois des convulsions tétaniformes. Les doigts étaient le siège de bulles analogues à celles du pemphigus. Les urines fortement colorées ne contenaient pas d'éléments anormaux. Au bout de quelques jours la malade éprouvait encore de la raideur de la nuque et de la gêne à la déglutition : l'éruption ne disparut que plus tard, au bout d'une dizaine de jours.

Observation XIII

Eruptions au neuvième jour. (Inédites)

Mlle B..., 30 ans. Cette malade suivait un traitement assez régulier au gardénal depuis Février 1927. Ses crises avaient diminué mais les malaises augmentaient. La malade est mise au rutonal le 28 Décembre 1929 ;

aucune amélioration, mais le 5 Janvier apparaît un érythème barbiturique qui se généralise deux jours plus tard. On reprend à la base le traitement gardénalique (0 gr. 10) et on constate une amélioration très nette des crises.

Observation XIV

Mr. B..., 12 ans. C'est un enfant que l'on conduit à la consultation le 20 Juin 1928 pour des crises nerveuses qu'il présente depuis deux ans. On le met au rutonal (0 gr. 20). Le 29 juin, apparaît une éruption médicamenteuse. On abaisse la dose initiale à 0 gr. 10. L'éruption disparaît le 6 Juillet. Alors on augmente la dose à 0,20 et on associe au rutonal le sirop iodotannique. Le traitement est bien supporté et en Octobre disparition des crises. On continue le rutonal à la dose de 0 gr. 15.

Observation XV

Mlle B..., venue le 5 Octobre 1928, à la consultation du Dr Maillard présente des crises épileptiques depuis 5 ans. Le traitement gardénalique suivi depuis quelques années à la dose de 0 gr. 20 n'a produit aucune réaction. On la mit au rutonal (0 gr. 50), le traitement fut bien supporté, mais le 13 octobre apparut une éruption morbiliforme avec prurit léger, qui fut précédée d'une angine. Cet érythème disparut sans desquamation au bout d'une huitaine de jours.

CONCLUSIONS

1. Les dérivés de la malonylurée sont des hypnogogues susceptibles de déterminer des éruptions cutanées polymorphes, quelle qu'en soit la dose absorbée.

2. Ces érythèmes peuvent apparaître soit au cours d'un traitement, soit au cours d'une intoxication massive ou chronique, par les corps de la série barbiturique.

3. Les accidents cutanéomuqueux du barbiturisme paraissent dus à une réaction biotropique de Milian.

4. Ces accidents sont d'un polymorphisme extrême, ressemblant à toutes les toxidermies et ne peuvent orienter le diagnostic.

5. Le diagnostic différentiel de ces éruptions se posera le plus souvent avec la scarlatine ou la rougeole.

6. L'étiologie barbiturique de ces érythèmes, au cours du coma, sera surtout révélée par la méthode de Tagliarni, confirmée par celle d'Ogier et Kohn-Abrest.

7. Ces accidents cutanés et muqueux semblent déterminés avec un maximum de fréquence par : le véronal, le dial, le rutonal et le gardénal ou luminal.

8. Pour éviter les intoxications aiguës de toxicomanes ou d'empoisonnement, suicide, la vente des dérivés barbituriques devrait être réglementée et classée dans l'un des tableaux prévus par le décret des 19 et 20 septembre 1916.

9. Dès le début d'un traitement par les barbituriques on devra avertir le malade et son entourage de la possibilité de ces éruptions pour éviter les erreurs possibles de diagnostic et une interruption fâcheuse du traitement.

10. Au cours de ces érythrodermies, si le malade est en traitement pour épilepsie, avec des substances barbituriques, on ne devra pas les supprimer, mais diminuer les doses et instituer un traitement diététique. Les doses initiales de médicaments devront être reprises à la fin de ces accidents et même augmentées si c'est nécessaire, sous peine de voir réapparaître les accidents comitiaux.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
CHARLETY.

Vu :

LE DOYEN.
BALTHAZARD.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
GOUGEROT.

BIBLIOGRAPHIE

- 1903 E. FICHER et von MERING. — *Sur une nouvelle classe d'hypnotiques* (thérapie der gegenwart, f. 3).
- 1904 HOLD. — *Empoisonnement par le véronal* (central. f. nervenh. und psych. N° 173, April).
- 1905 BOURILHET. — Thèse de Paris. Mars.
HOPPE. — *Un cas de véronalisme chronique*. (Deutsche med. wochenschr. Leipz. und Berlin).
- 1906 J.-B. PENARD. — *Contributions à l'étude des indic. et contre-indic. cliniques du véronal*. Thèse de Lyon.
- 1907 L. DUNCAN-BUKLEY. — *Veronal dermatitis and neglect of the anamnesis*, p. 1864, 1865.
HOUSE W. — *Veronal dermatitis* (J. Am. Med. Ass. Chicago. 20 April, p. 1348, 1349)
ZENERLY — *Deux cas d'exanthème par le véronal*. (Strasbourg Med. Zeit., p. 45, 46).
WOOLEY P. G. — *Erythème par le véronal*. (J. of the Am. Med. Ass. Décemb.).

- ZEISLER G. — *Erythème par le véronal*. (J. of the Am. Med. Ass. 29 June).
- 1908 EDE LA HARPE — *Ein fall von veronal exantheme* (therap. monatsch).
- H. B. ORMSBY. — *Case of veronal dermatitis*. (Cleveland Med. J. January).
- 1910 KLAUSSNER (Prague). — *Auto-observation de véronalisme*. (Fortsch. der Medizin, N° 34).
- 1913 PERNET. — *Deux cas d'exanthème par le véronal*. (Brit. Med. J.).
- FARWELL. — *Luminal its toxic effects* (J. of. Med. Ass., p. 192).
- 1920 G. MAILLARD. — *Un traitement efficace de l'épilepsie ; la phényléthylmalonylurée*. Soc. de Psych., 17 juin, in Enc, N° 7, p. 445, 10 juillet).
- G. MAILLARD. — *Le traitement de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée*. (Press. Méd. N° 53, juin).
- 1921 G. BERGES. — Thèse de Paris.
- 1922 R. FABRE. — *Sur une réaction du véronal et des Hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique*. (J. de Pharm. et de Chimie, 114^e année, 7^e série. T. 26, 1^{er} octobre).
- DIVRY. — *A propos du traitement de l'épilepsie*

par la phényléthylmalonylurée. (Encéphale, N° 4).

PHILLIPS. — *A case of poisoning from luminal.* (J. of. Am. Ass.).

CARNOT et TIFFENEAU M. — C. R. Acad. Sc. T. CLXXV, p. 241. La Butyl-éthyl-malonylurée. Paris Med. 14 oct. N° 41.

1923 HERMANN. — *Sur un cas d'exanthème dû au luminal.* (Klin. Wochnschr. Berlin).

MARCHAND. — *Du gardénalisme chez les épileptiques.* (Soc. clin. de med. ment. 23 mai. Encéphale, n° 6, juin).

1924 TARDIEU A. — *Intoxications aiguës par le véronal et autres dérivés de la malonylurée.* Thèse de Paris.

LESPINÉ. — *Toxidermie provoquée par le véronal.* (Bruxelles, med. T. 4, N° 45, 8 mai).

GIVKOVITCH-RADOMIR. — *Intoxications par les corps du groupe véronal.* Thèse de Paris.

1925 PARKES WEBER. — *A case of morbiliforme and bullous eruption with jaundice from luminal in a choreich chlild.* (British J. of child. London, p. 280, 285. N° 262, 264).

LORTAT-JACOB. — *Nevrodermites, étiologie, pathogénie et traitement.* (La Médecine, n° 5. février, p. 368).

- G. MAILLARD et MEIGNANT. — Press med. 9 juin.
Rev. méd. franç. n° 1, février, p. 46.
- MILIAN. — Soc. Méd. des Hôp. 17 juin.
- PASTEUR-VALÉRY-RADOT et BLAMOUTIER. — Soc.
méd. des Hôp., 6 novembre.
- G. MAILLARD et RENARD. — *Un nouveau traitement
de l'épilepsie : la phénylméthylmalonylurée
(rutomal)*. Press. Méd. 11 mars.
- TARDIEU et BLONDEL. — *Les éxanthèmes au cours
de l'intoxication par le véronal et les autres
dérivés de la malonylurée*. (Rev. de Méd. N° 4).
- G. CAUSSADE, A. TARDIEU et LACAPÈRE. — *Toxider-
mie au luminal ayant simulé la rougeole*. (Bull.
et mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris.
Séance du 3 juillet).
- G. CAUSSADE, A. TARDIEU et CH. LEJARS. — *Contri-
bution à l'étude de la pathogénie des accidents
cutanés du barbiturisme*. (Bull. et Mém. de la
Soc. de Méd. des Hôp. de Paris, 27 nov.).
- CORNIL et LEGRIS. — *Erythème scarlatiniforme
chez les épileptiques consécutifs au traitement
du gardénal*. (Soc. de Méd. de Nancy, juillet,
n° 70).
- 1926 HUBERT et JAUSION. — *Les phénomènes de photo-
sensibilisation en pathologie humaine*. (Bull. de
la Soc. de Patho. comparée, 7 décembre).

- MILIAN. — *Les éruptions médicamenteuses.* (Bruxelles Méd. N° 52, 24 oct.).
- G. PISSOT. — *Toxicologie du véronal.* Thèse de Paris
- LEVENT. — *Les accidents du barbiturisme (véronalisme).* (Gazette des Hôp. N° 30, 14 avril).
- HAMILTON et ROTH. — *Luminal poisoning with conjunctival résiduel.* (Illinois Méd. J. T. 49, p. 344, avril).
- SEDILLOT J. — *Intoxication par la phényléthylmalonylurée.* (Bull. de la Soc. Méd. de Paris, Mars p. 160).
- LEROY — *Gardénalisme subaiguë.* (J. de neuro. et de psych. Mai, n° 5).
- L. LEMARCHAND et J. PICARD. — *Nouveau cas de mal épileptique mortel au cours du traitement par le gardénal.* (Soc. de psych. 25 oct.).
- 1927 F. TRÉMOLIÈRE et A. TARDIEU. — *Rôle du foie dans le barbiturisme.* (Bul. Méd. N° 46, oct., p. 1086).
- MILIAN et LENORMAND. — Soc. Franç. de Dermato. et de syphiligraphie, 10 mars).
- JACKSON. — *Toxic réaction from phéno, barbital (luminal).* (J. of méd. Ass. T. 88, p. 642).
- HASETHAUSEN H. — *Ein fall von hydroa æstival ahneln dem Lichtausschlag bei einem Patienten mit Hematoporphyrinurie hervorgerufen*

- duch Luminal*. (Dermat. Wehnschr. 84: 827, 829, June).
- T. SCOMAZZOM. — *Eritema fisso da luminal* (studio clinico). (Gior. ital. di dermat. e sifil. 68: 1226, 1236, aug.).
- MILIAN — *Biotropisme et accidents médicamenteux*. (Union méd. du Nord-Est, n° 7, juillet).
- 1928 W. C. MENNINGER. — *Skin eruptions with phenobarbital* (luminal). (J. of méd. Ass. 91: 14, 18 july).
- A. TARDIEU et A. CARTEAUD. — *Les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme*. (J. méd. franç. N° 11).
- DEREUX. — *Erythème du 9^e jour dû au rutonal*. (Bull. et mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris, 8 juin).
- G. MAILLARD et H. BOMPART. — *Le traitement moderne de l'épilepsie*. (Editions N.-L.-D. analyse dans Arch. intern. neurol. T I Vol. 2, 21^e série, avril, p. 160).
- 1929 GIOSEFFI M. — *Enatema fisso da luminal* (Riforma, méd. 45 : 940, 945, july).
- B. RODRIGUEZ ARIAS et M. GARCIAS GONZALO*. — *Accidents érythrodermiques dus au luminal*. (Revue de Neuro., 1 ; 1168, 1171, juin).
- HEUYER et LE GUILLANT. — Ann. Méd. Leg. Juin, p. 438.

CHAVANY. — Rev. de Neuro. Juin.

RODRIGUEZ ARIAS. — *Accidents érythrodermiques dus au luminal*. (Press. méd. 24 juillet. N° 59, p. 962).

CHAVANY et P. E. VANNIER. — Progrès Méd. 12 oct.

1930 LE GUILLANT. — *La toxicomanie barbiturique*. Thèse de Paris.

CAUSSADE. — Soc. de Méd. des Hôpitaux. Paris, 7 mars.

VANIER. — *Les érythèmes barbituriques*. (J. de Méd. et Chir. Pratiques, 25 juillet).

PASTEUR-VALÉRY-RADOT et ROUQUES. — Jour. Méd. Franç. Mai.

ELSE PETRI. — *Vergiftungen*. (Handburch von Henke und Lubarsch. X).

1931 CHAVANY. — *Réflexion sur l'épilepsie et son traitement*. (Jour. de Méd. et Chir. Prat. 10 juin).

PH. PAGNIE. — Pratique méd. chirurgicale. Art. épilepsie.

PETERMAN. — Jour. of méd. Ass. T. 93, p. 703.

DUVOIR et H. DESOILLE. — *Barbiturisme*. (Prat. méd. chirurgicale. Art. barbiturisme).

G. MAILLARD et P. THOMAZI. — *Douleurs provoquées par certains dérivés barbituriques au cours du traitement de l'épilepsie*. (Press. Méd. N° 46, 10 juin).

1932 M. VILLARET, H. BITH et DESOILLE. — *Ulcérations cutanées dues aux barbiturique*. (Paris méd. 29 oct. p. 340, 341).

H. GOUGEROT, R. COHEN et DELAY. — Bull. de la Soc. de dermato. et de syphiligraphie. Nov. N° 8, p. 1338.

1933 G. MAILLARD, F. LÉVY et A. FIEHRER. — *Considérations sur l'intoxication barbiturique. Les éruptions dues aux dérivés barbituriques, en particulier au cours du traitement de l'épilepsie*. (Monde Médical, février).

